

Variation génétique bactérienne et résistance aux antibiotiques

Connaissances

- Parmi les mutations spontanées ou induites qui se produisent aléatoirement dans les populations de bactéries, certaines confèrent des résistances aux antibiotiques.
- L'application d'un antibiotique sur une population bactérienne
 - o sélectionne les mutants résistants à cet antibiotique,
 - o d'autant plus qu'il élimine les bactéries compétitrices sensibles et permet donc leur développement numérique.
- L'utilisation systématique de traitements antibiotiques conduit à augmenter la fréquence des formes résistantes dans les populations naturelles de bactéries et aboutit à des formes simultanément résistantes à plusieurs antibiotiques
 - o en santé humaine
 - o comme en usage agronomique
 - o ou vétérinaire.
- Cela constitue un important problème de santé publique car le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité.
- De nouvelles pratiques plus responsables des antibiotiques disponibles doivent donc être recherchées.

Capacités

- Étudier un protocole expérimental permettant de montrer la sensibilité ou la résistance de micro-organismes à différents antibiotiques.
- Concevoir et mettre en place un protocole expérimental pour étudier l'apparition de mutants résistants à un antibiotique à partir d'une culture de bactéries sensibles, dans les conditions de sécurité attendues.
- Identifier, sur un exemple, l'intérêt de l'application du raisonnement évolutionniste en matière médicale (prendre en compte l'avantage compétitif des résistants).

Document d'appel

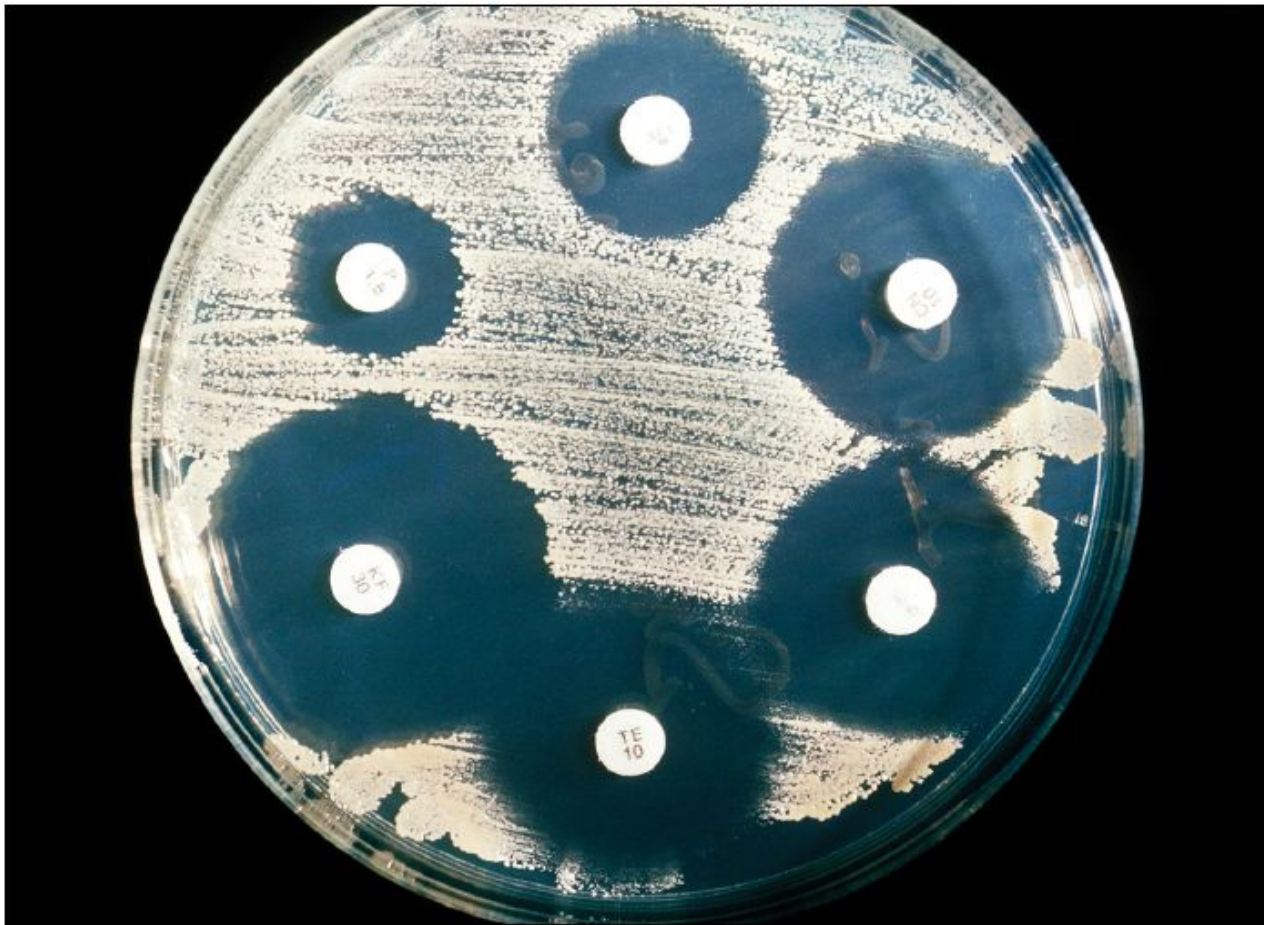
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques> Dossier INSERM avec **Vidéo *****

<https://youtu.be/DyOsSJ8FeAs> **Vidéo ***** INSERM du dossier précédent

(https://www.youtube.com/watch?v=lpSywjUHI_s **Vidéo** Bactéries et Infections - POM Bio à croquer

<https://education.francetv.fr/matiere/sciences-de-la-vie-et-de-la-terre/quatrieme/video/les-antibiotiques-c-est-pas-sorcier> **Vidéo** C'est pas sorcier - Les antibiotiques : les bactéries font de la résistance)

Les méthodes fondées sur la culture bactérienne sont les fondements des tests de résistance aux antibiotiques

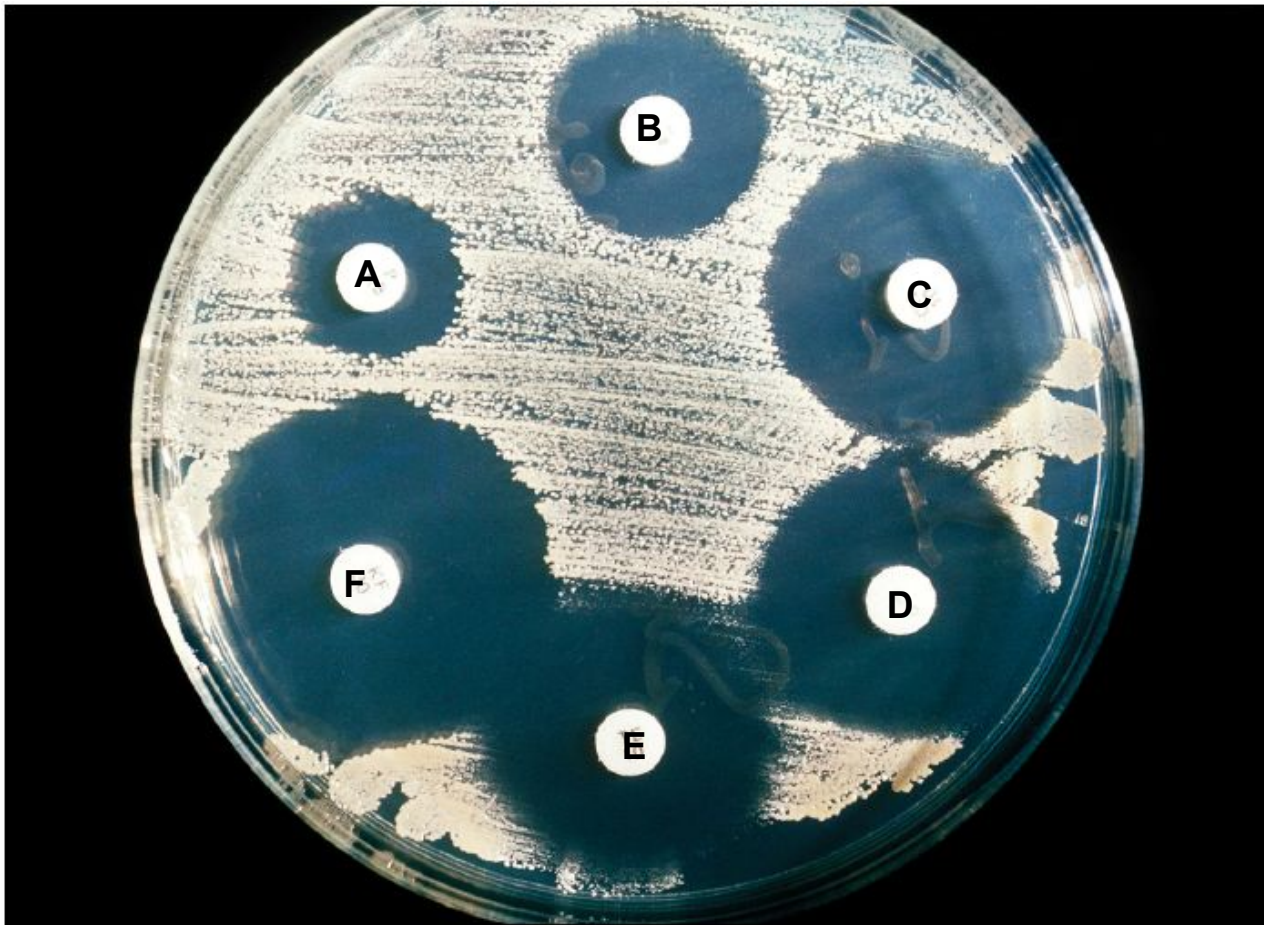


Les méthodes fondées sur la culture bactérienne sont la pierre angulaire des tests de résistance aux antibiotiques

Des réalisations de la médecine moderne, telle que la grosse chirurgie, la transplantation d'organe, le traitement du bébé prématuré et la chimiothérapie anticancéreuse, que nous tenons aujourd'hui pour acquis, ne serait pas possible sans un traitement efficace contre les infections bactériennes.

Avec l'**apparition des résistances**, dans quelques années à peine, nous pourrions être confrontés à de **graves revers médicaux, sociaux et économiques**, à moins que de réels des actions coordonnées globales sans précédent sont immédiatement entreprises.

*R. Laxminarayan et al., The Lancet, Vol
13 December 2013 1057-1098*



Présentation et Interprétation d'un antibiogramme.

Des petits buvard imbibés de différentes solutions d'antibiotiques sont déposés sur une culture bactérienne. Les antibiotiques diffusent alors dans le milieu de culture et agissent sur les bactéries. Si un effet létal se produit, les bactéries meurent autour du buvard.

Identifier ici quelle est la solution d'antibiotique la plus efficace, et laquelle est la moins efficace..

Les méthodes fondées sur la culture bactérienne sont la pierre angulaire des tests de résistance aux antibiotiques

**Les résistances
bactériennes sont
dangereuses car elles
peuvent devenir mortelles**

La résistance d'une bactérie peut la rendre mortelle

Cas annuels et morts pour quelques infections par des organismes résistants aux antimicrobiens

Voir aussi le [dossier INSERM](#)

Table 1. Annual Cases and Deaths for Selected Antimicrobial-Resistant Organisms and *Clostridium difficile* Infection in the United States, 2008-2011^a

	Cases per Year	Deaths per Year
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistant to clinically relevant drugs)	1.2 million	7000
Drug-resistant <i>Campylobacter</i>	310 000	28
<i>Clostridium difficile</i>	250 000	14 000
Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	246 000	< 5
Drug-resistant nontyphoidal <i>Salmonella</i>	100 000	38
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	80 461	11 285
Drug-resistant <i>Shigella</i>	27 000	40
Extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae	26 000	1700
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	9300	610
Clindamycin-resistant group B <i>Streptococcus</i>	7600	440
Drug-resistant <i>Acinetobacter</i>	7300	500
Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (≥ 3 drug classes)	6700	440

HD Marston et al.; JAMA September 20, 2016 Volume 316, Number 11

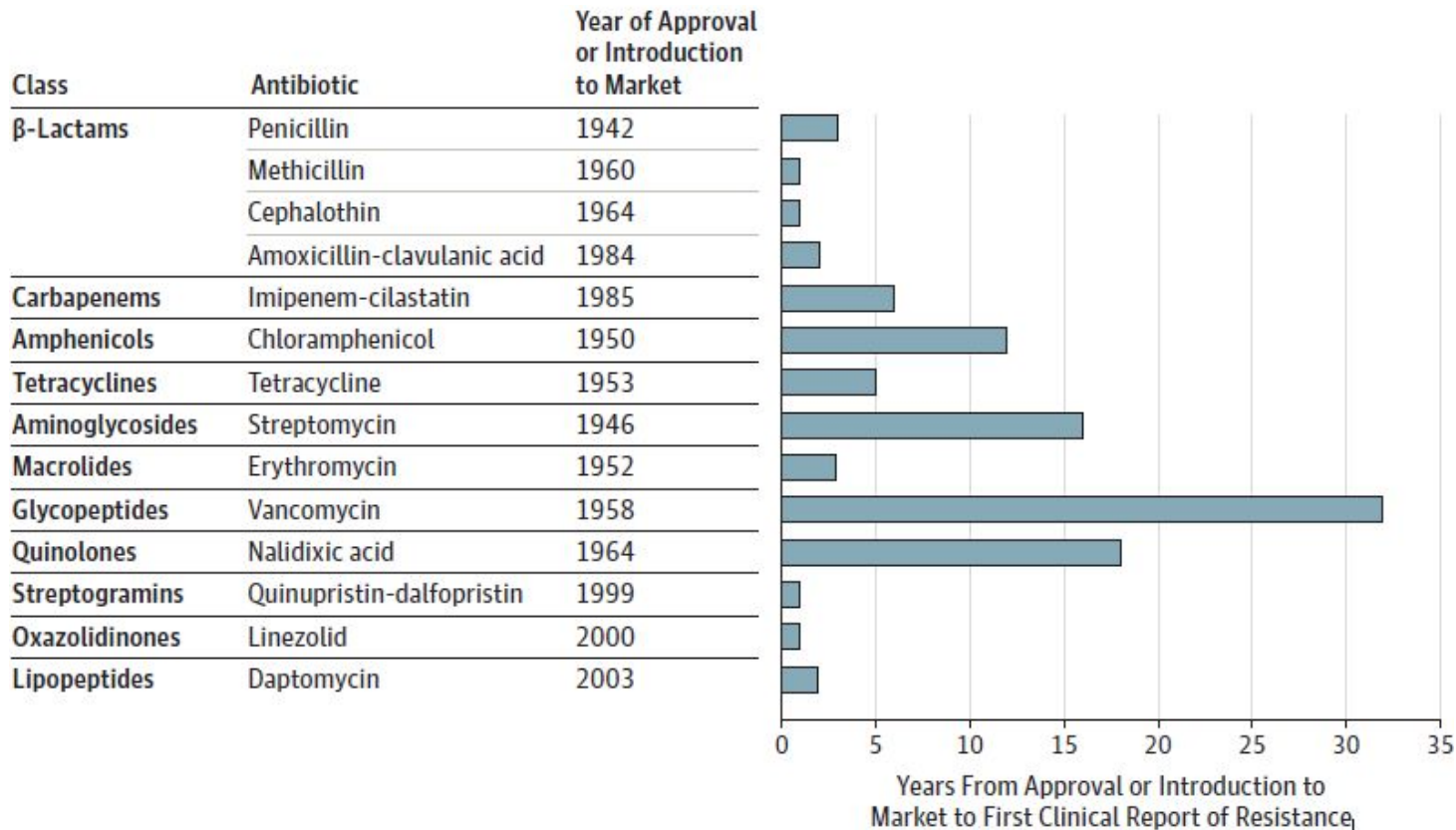
Les résistances bactériennes apparaissent plus ou moins vite après le début de l'utilisation de l'antibiotique

Après un âge d'or où de nouveaux antibiotiques étaient encore découverts et restaient efficaces, nous traversons actuellement une période inquiétante où aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'est découverte et où les multirésistances se multiplient

Temps entre l'autorisation de l'antibiotique et l'apparition de cas de résistance

La taille des barres représente le nombre d'années écoulées entre autorisation de mise sur le marché d'un antibiotique et la première observation d'une résistance dans un cas clinique.

Les antibiotiques mentionnés représentent, soit le premier membre de la famille ou le membre représentatif de sa classe de drogue



Utilisation systématique et massif de traitements antibiotiques

Connaissances

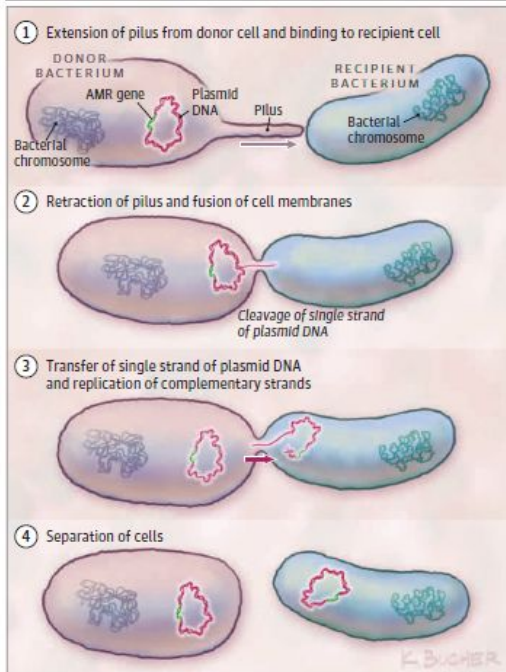
- Parmi les mutations spontanées ou induites qui se produisent aléatoirement dans les populations de bactéries, certaines confèrent des résistances aux antibiotiques.
- L'application d'un antibiotique sur une population bactérienne
 - o sélectionne les mutants résistants à cet antibiotique,
 - o d'autant plus qu'il élimine les bactéries compétitrices sensibles et permet donc leur développement numérique.

L'usage généralisé des antibiotiques provoque des pressions de sélections sur les bactéries répartis dans tous les environnements

Il a toujours existé des bactéries résistantes, dans tous les environnements. L'usage généralisé d'antibiotique permet actuellement la sélection efficace et des échanges de gènes chez les bactéries de tous les environnements. D'autre part, le contact direct entre compartiments de l'environnement permet l'échange direct de bactéries.

Conséquence de l'utilisation systématique et massif de traitements antibiotiques

Figure 2. Spread of Plasmid-Based Resistance via Bacterial Conjugation

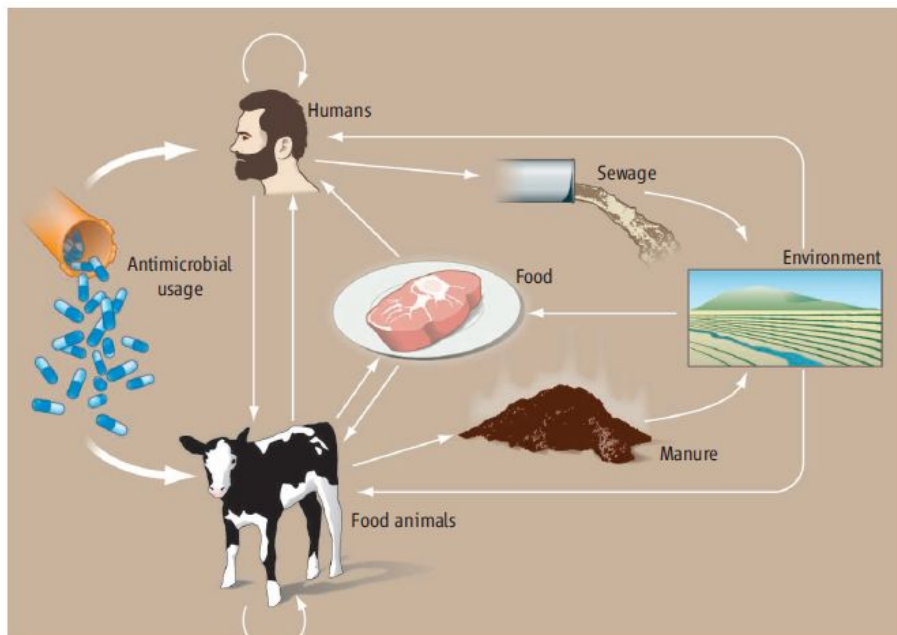


A plasmid containing an antimicrobial resistance (AMR) gene, such as genes for carbapenemases, is able to move from one bacterial species to another via bacterial conjugation.

La majeure partie de la résistance aux antimicrobiens est codée par des éléments génétiques mobiles permettant un transfert horizontal entre différentes espèces de bactéries.

Hilary D. Marston, et al.; JAMA September 20, 2016 Volume 316, Number 11

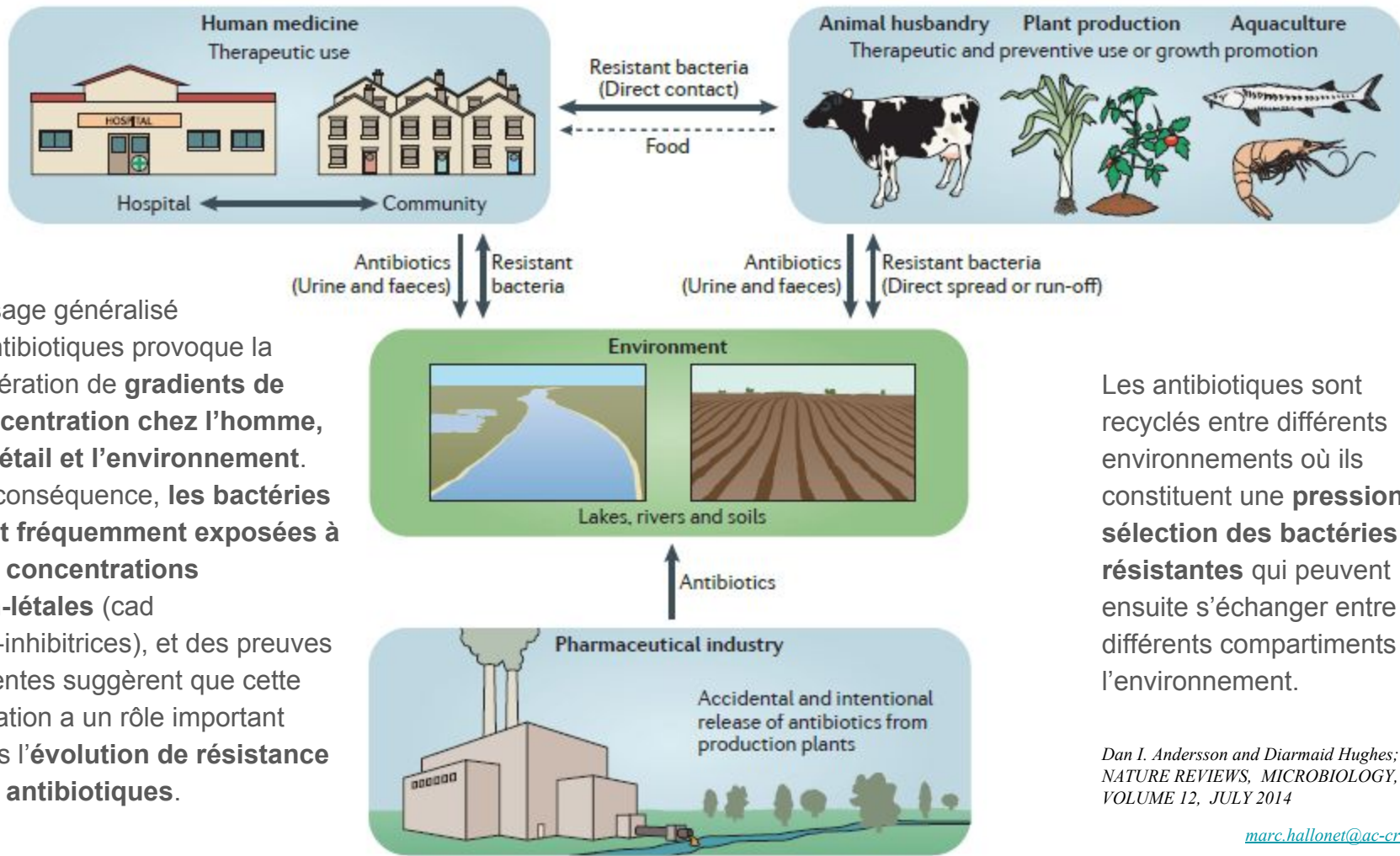
utilisation systématique et massif de traitements antibiotiques



Les voies de la résistance aux antimicrobiens. La résistance aux antimicrobiens peut se propager de multiples façons, directement ou indirectement entre les humains et les animaux destinés à l'alimentation (flèches). La force relative de ces voies sera différente grandement non seulement pour différentes bactéries et différents types de résistance, mais aussi dans différents endroits et environnements.

Il existe des preuves que **les bactéries se transmettent des humains aux animaux**. Par exemple, il a été rapporté qu'une lignée de l'agent pathogène humain *Staphylococcus aureus* (ST5) se propageait de l'homme à la volaille, une autre (CC398) aux porcs et que des centaines d'autres espèces bactériennes étaient partagées entre l'homme et le bétail. Étant donné que la majeure partie de la résistance aux antimicrobiens est codée par des éléments génétiques mobiles permettant un **transfert horizontal entre différentes espèces de bactéries**, il est évident que **la résistance aux antimicrobiens peut évoluer rapidement et facilement dans les deux sens**.

*Mark E. J. Woolhouse and Melissa J. Ward; 27 SEPTEMBER 2013, VOL 341 1460
SCIENCE*



L'usage généralisé d'antibiotiques provoque la génération de **gradients de concentration** chez l'homme, le bétail et l'environnement. En conséquence, **les bactéries sont fréquemment exposées à des concentrations non-létales** (cad sub-inhibitrices), et des preuves récentes suggèrent que cette situation a un rôle important dans l'**évolution de résistance aux antibiotiques**.

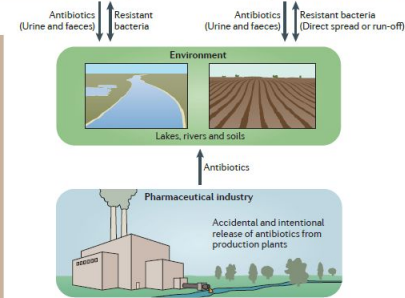
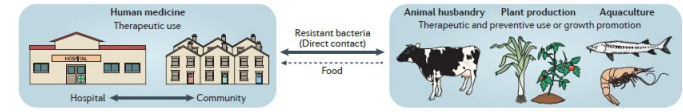
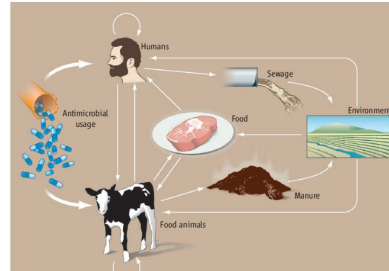
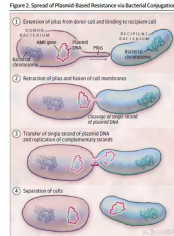
Les antibiotiques sont recyclés entre différents environnements où ils constituent une **pression de sélection des bactéries résistantes** qui peuvent ensuite s'échanger entre les différents compartiments de l'environnement.

Dan I. Andersson and Diarmaid Hughes; NATURE REVIEWS, MICROBIOLOGY, VOLUME 12, JULY 2014

Utilisation systématique et massif de traitements antibiotiques

Connaissances

- L'utilisation systématique de traitements antibiotiques conduit à augmenter la fréquence des formes résistantes dans les populations naturelles de bactéries et aboutit à des formes simultanément résistantes à plusieurs antibiotiques
 - o en santé humaine
 - o comme en usage agronomique
 - o ou vétérinaire.



**Le nombre de familles d'antibiotiques
disponibles est limité**

Des concentrations d'antibiotiques juste inférieures à la dos MIC altèrent toute une gamme de processus bactériens

Process altered	Target*	Antibiotic involved	Bacterial species
Gene expression	DNA	CIP; FUR; NOR; OFL; SXT; TRM	<i>E. coli</i> ^{139,140,141} ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>P. aeruginosa</i> ¹⁴² ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁴
	RNA	RIF	<i>E. coli</i> ¹³⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>S. enterica</i> ^{135,136,143}
	Protein	AZI; CHL; CLI; DAP; ERY; FLO; GEN; KAN; LIN; PUR; TET	<i>B. subtilis</i> ¹⁴⁴ ; <i>E. coli</i> ¹³⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>P. aeruginosa</i> ⁹⁸ ; <i>S. aureus</i> ^{107,106,103,145} ; <i>S. enterica</i> ^{135,146} ; <i>S. pneumoniae</i> ¹⁴⁷ ; <i>S. pyogenes</i> ¹¹⁰
	Cell wall	AMP; AMX; BAC; CAZ; CEC; CXM; PEN; POL; TEC; VAN	<i>E. coli</i> ^{139,146,149} ; <i>L. monocytogenes</i> ^{109,150} ; <i>P. aeruginosa</i> ¹⁴² ; <i>S. enterica</i> ¹¹¹
	Membrane	CER	<i>S. aureus</i> ¹⁵¹
SOS induction	DNA	CIP; FUR; LEV; NOR; OFL; TRM	<i>E. coli</i> ^{66,141,152} ; <i>S. aureus</i> ^{64,153}
	Cell wall	β-lactams	<i>E. coli</i> ¹⁵⁴
Virulence	DNA	CIP; TRM	<i>S. aureus</i> ¹¹³
	Protein	AZI; CLI; LIN	<i>P. aeruginosa</i> ⁹⁸ ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁷
Biofilm formation	Protein	AZI; CIP; TGC; TOB	<i>E. faecalis</i> ¹⁵⁵ ; <i>P. aeruginosa</i> ^{90,99,105} ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁴
Quorum sensing	Protein	AZI; AI peptides	<i>P. aeruginosa</i> ^{96,99,101} ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁰ ; <i>S. pneumoniae</i> ¹⁰²
Conjugation	Protein	TET	<i>Bacteroides</i> ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ ; <i>B. subtilis</i> ¹⁵⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁶⁰
	Cell wall	β-lactams	<i>S. aureus</i> ¹⁶¹
Flagella formation	Protein	MUP	<i>P. aeruginosa</i> ¹⁰⁰ ; <i>P. mirabilis</i> ¹⁰⁰
Haemolysis	Cell wall	CEF	<i>S. aureus</i> ¹¹²

Minimal inhibitory concentration (MIC). Plus basse concentration d'antibiotique qui inhibe une culture bactérienne sous des conditions de culture définis

AI, autoinducer; AMP, ampicillin; AMX, amoxicillin; AZI, azithromycin; BAC, bacitracin; *B. subtilis*, *Bacillus subtilis*; CAZ, ceftazidime; CEC, cecropin A; CEF, cefoxitin; CER, cerulenin; CHL, chloramphenicol; CIP, ciprofloxacin; CLI, clindamycin; CXM, cefuroxime; DAP, daptomycin; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; ERY, erythromycin; FLO, florfenicol; FUR, furazolidine; GEN, gentamycin; KAN, kanamycin; LEV, levofloxacin; *L. monocytogenes*, *Listeria monocytogenes*; MIC, minimal inhibitory concentration; MUP, mupirocin; NOR, norfloxacin; OFL, ofloxacin; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; PEN, penicillin; *P. mirabilis*, *Proteus mirabilis*; POL, polymyxin; PUR, puromycin; RIF, rifampicin; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. enterica*, *Salmonella enterica*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *S. pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*; SXT, cotrimexazole; TEC, teichoplanin; TET, tetracycline; TGC, tigecycline; TOB, tobramycin; TRM, trimethoprim; VAN, vancomycin. *Target: DNA refers to replication, supercoiling or nucleotide precursor synthesis; RNA refers to RNA polymerase; protein refers to the protein synthesis machinery, mainly the ribosome; cell wall refers to peptidoglycan synthesis; and membrane refers to the cell membrane.

Le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité

L'apparition de bactéries résistantes ou multirésistantes constitue un important problème de santé publique car le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité. (Et leur effet est spécifique des variétés bactériennes).

Table 1 | Sub-MIC antibiotic concentrations alter a diverse range of processes in bacteria

Process altered	Target*	Antibiotic involved	Bacterial species
Gene expression	DNA	CIP; FUR; NOR; OFL; SXT; TRM	<i>E. coli</i> ^{139,140,141} ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>P. aeruginosa</i> ¹⁴² ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁴
	RNA	RIF	<i>E. coli</i> ¹³⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>S. enterica</i> ^{135,136,143}
	Protein	AZI; CHL; CLI; DAP; ERY; FLO; GEN; KAN; LIN; PUR; TET	<i>B. subtilis</i> ¹⁴⁴ ; <i>E. coli</i> ¹³⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁰⁹ ; <i>P. aeruginosa</i> ⁹⁸ ; <i>S. aureus</i> ^{107,108,103,145} ; <i>S. enterica</i> ^{135,146} ; <i>S. pneumoniae</i> ¹⁴⁷ ; <i>S. pyogenes</i> ¹¹⁰
	Cell wall	AMP; AMX; BAC; CAZ; CEC; CXM; PEN; POL; TEC; VAN	<i>E. coli</i> ^{139,145,148} ; <i>L. monocytogenes</i> ^{109,150} ; <i>P. aeruginosa</i> ¹⁴² ; <i>S. enterica</i> ¹¹¹
	Membrane	CER	<i>S. aureus</i> ¹⁵¹
SOS induction	DNA	CIP; FUR; LEV; NOR; OFL; TRM	<i>E. coli</i> ^{86,141,152} ; <i>S. aureus</i> ^{84,153}
	Cell wall	β-lactams	<i>E. coli</i> ¹⁵⁴
Virulence	DNA	CIP; TRM	<i>S. aureus</i> ¹¹³
	Protein	AZI; CLI; LIN	<i>P. aeruginosa</i> ⁹⁸ ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁷
Biofilm formation	Protein	AZI; CIP; TGC; TOB	<i>E. faecalis</i> ¹⁵⁵ ; <i>P. aeruginosa</i> ^{98,99,105} ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁴
Quorum sensing	Protein	AZI; AI peptides	<i>P. aeruginosa</i> ^{98,99,101} ; <i>S. aureus</i> ¹⁰⁰ ; <i>S. pneumoniae</i> ¹⁰²
Conjugation	Protein	TET	<i>Bacteroides</i> ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ ; <i>B. subtilis</i> ¹⁵⁹ ; <i>L. monocytogenes</i> ¹⁶⁰
	Cell wall	β-lactams	<i>S. aureus</i> ¹⁶¹
Flagella formation	Protein	MUP	<i>P. aeruginosa</i> ¹⁰⁰ ; <i>P. mirabilis</i> ¹⁰⁰
Haemolysis	Cell wall	CEF	<i>S. aureus</i> ¹¹²

AI, autoinducer; AMP, ampicillin; AMX, amoxicillin; AZI, azithromycin; BAC, bacitracin; *B. subtilis*, *Bacillus subtilis*; CAZ, ceftazidime; CEC, cecropin A; CEF, cefoxitin; CER, cerulenin; CHL, chloramphenicol; CIP, ciprofloxacin; CLI, clindamycin; CXM, cefuroxime; DAP, daptomycin; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; ERY, erythromycin; FLO, florfenicol; FUR, furazolidine; GEN, gentamicin; KAN, kanamycin; LEV, levofloxacin; LIN, linezolid; *L. monocytogenes*, *Listeria monocytogenes*; MIC, minimal inhibitory concentration; MUP, mupirocin; NOR, norfloxacin; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; PEN, penicillin; *P. mirabilis*, *Proteus mirabilis*; POL, polymyxin; PUR, puromycin; RIF, rifampicin; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *S. enterica*, *Salmonella enterica*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *S. pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*; SXT, cotrimexazole; TEC, teichoplanin; TET, tetracycline; TGC, tigecycline; TOB, tobramycin; TRM, trimethoprim; VAN, vancomycin. *Target: DNA refers to replication, supercoiling or nucleotide precursor synthesis; RNA refers to RNA polymerase; protein refers to the protein synthesis machinery, mainly the ribosome; cell wall refers to peptidoglycan synthesis; and membrane refers to the cell membrane.

Dan I. Andersson and Diarmaid Hughes; NATURE REVIEWS, MICROBIOLOGY, VOLUME 12, JULY 2014

Le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité

Connaissances

- Cela constitue un important problème de santé publique car le nombre de familles d'antibiotiques disponibles est limité.
- De nouvelles pratiques plus responsables des antibiotiques disponibles doivent donc être recherchées.